

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-268641

(43)Date of publication of application : 26.10.1989

(51)Int.Cl.

A61K 35/74  
C12P 1/04  
// (C12P 1/04  
C12R 1:23 )

(21)Application number : 63-095442

(71)Applicant : SNOW BRAND MILK PROD CO LTD

(22)Date of filing : 20.04.1988

(72)Inventor : YAMAUCHI YOSHIHIKO  
KAIZU HIROMI  
SUZUKI YUTAKA

## (54) AGENT FOR PROMOTING BILE ACID SECRETION

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a bile acid secretion promotion agent utilizable for the improvement of the functionality of drinks and foods, by culturing a specific lactobacillus in a medium containing milk or processed milk as a substrate and using the obtained whey fraction as an active component.

CONSTITUTION: Cells of microorganism selected from lactobacilli belonging to *Lactobacillus acidophilus* or *Lactobacillus jugurti* is cultured in a medium containing milk or processed milk adjusted to a solid concentration of 5W20% as a substrate. A whey fraction separated from the resultant culture product by still-standing, filtration, centrifugal separation, etc., is used as an active component of the objective agent. The secretion of bile acid in liver cell can be promoted by the administration of said fraction and, consequently, the lowering of the cholesterol level can be expected. Furthermore, administration of the high-quality protein of milk, especially lactalbumin existing in whey at high concentration enables the supply of methionine and cystine. A drink and food raw material important from the viewpoint of nutrient can be produced by the use of the agent.

## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-268641

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成1年(1989)10月26日  
 A 61 K 35/74 ACS G-8213-4C  
 C 12 P 1/04 Z-8214-4B  
 //(C 12 P 1/04  
 C 12 R 1:23) 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 胆汁酸分泌促進剤

⑯ 特 願 昭63-95442

⑰ 出 願 昭63(1988)4月20日

⑱ 発 明 者 山 内 吉 彦 東京都東村山市秋津町3-20-13 ファミリーナ秋津206  
 ⑱ 発 明 者 海 津 浩 美 東京都練馬区土支田2-8-4  
 ⑱ 発 明 者 鈴 木 豊 埼玉県入間市仏子603-1-16-304  
 ⑲ 出 願 人 雪印乳業株式会社 北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 宮田 広豊

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

胆汁酸分泌促進剤

## 2. 特許請求の範囲

乳又は加工乳を基質とした培地中で、ラクト  
 バチルス・アシドフィルス (*Lactobacillus ac-*  
*idophilus*)、或いはラクトバチルス・ユグルティ  
 (*Lactobacillus jugurti*)に属する乳酸菌から  
 選ばれた菌株を培養した培養物から得られるホ  
 エー画分を有効成分とすることを特徴とする胆  
 汁酸分泌促進剤。

## 3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、特定の乳酸菌を乳又は加工乳を基質  
 とした培地中で培養して得られるホエー画分を有  
 効成分とする胆汁酸分泌促進剤に関する。このホ  
 エー画分は、飲料や食品の機能性を高めることを  
 目的として利用することが可能である。

従来の技術

近年、動脈硬化をはじめとする成人病の多発が  
 問題になってきており、特に、死亡率に占める心  
 疾患や脳梗塞の多発が社会問題として取り上げら  
 れるようになってきている。これらの疾患は、戦  
 後の食生活の欧風化に伴って、肉食の増加や動物  
 性脂肪の大量摂取による肥満及び血清コレステロ  
 ール値の上昇に因ることが疫学的にも確認されて  
 いる。このため、欧風化に偏り過ぎた食生活を和  
 風に戻すことやコレステロールの摂取を抑えるた  
 めに植物性脂肪に代えて摂取することなどが勧め  
 られている。また、野菜や海藻類に大量に含まれ  
 る、所謂、食物繊維(ダイエタリーファイバー)  
 の摂取により、食餌中に含まれるコレステロール  
 の吸収や胆汁酸の小腸での再吸収を抑制すること  
 が試みられ、実際に、食物繊維を摂取する食事指  
 導も行われている。しかし、一旦上昇したコレス  
 テロール値を抑制するには至っていない。

一方、乳製品類は、その成分中に含まれる脂肪  
 の特性により、血中コレステロール値を上昇させ

るとの理由から、消費の減退傾向にあるが、乳製品或いは醗酵乳のコレステロール低減を目的とした製品の開発は、未だなされていないのが現状である。

#### 発明が解決しようとする課題

本発明者らは、従来行われてきた、食品中に含まれるコレステロールを低減した食品やコレステロールの吸収阻害活性を有する成分を含む食品を摂取することによつて血清コレステロール値を低下させるという方法ではなく、直接的に、血清コレステロール値を低下させる機能を有する食品素材の開発を検討してきた。そして、その経過において、母乳には胆汁酸の分泌を促進する作用を有するとの報告 (S.P.Bydrowsky et al.,「プロシーディング オブ ザ ソサエティ フォ エクスperimental バイオロジイ エンド メディシン」Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 182, 282-286, (1986))に基づき、乳製品類の胆汁酸分泌促進作用について

ここで培地の基質として用いる乳又は加工乳とは、全乳、脱脂乳、還元脱脂粉乳、還元全粉乳などを包含する。

また、培養に用いる乳酸菌は、ラクトバチルス・アシドフィルス、或いはラクトバチルス・ユグルティに属する乳酸菌である。

#### 課題を解決するための手段

本発明において、上記乳酸菌を固形分を5~20%に調製した乳又は加工乳を基質とする培地で醗酵させる。ここで用いる乳酸菌スターターの調製法及び乳酸菌の醗酵法は、文献等に開示されている常法に従つて行えばよい。このようにして、乳酸菌醗酵を一定時間行つた後、培養物から、静置、濾過、或いは遠心分離等の方法によつて、培養物のホエー画分を得ることができる。

なお、このホエー画分を製剤化するには常法に従つて行くとよく、例えば賦形剤等を用いて錠剤として用い得る。

以下に実施例を示して本発明及びその効果を具

て検討したところ、乳又は加工乳を基質とする培地で、ある種の乳酸菌株を培養して得られた培養物中のホエー画分が胆汁酸の分泌を促進する作用を示すことを見出した。因に、胆汁酸はコレステロールから合成されることが知られており、したがつて、胆汁酸の分泌量を増大させることにより、コレステロール値を低減することができる。

したがつて、本発明は、乳又は加工乳を基質とする培地で特定な乳酸菌を培養して得られるホエー画分を有効成分とする、飲料や食品の機能性を高めるのに利用し得る胆汁酸分泌促進剤を提供することを課題とする。

以下本発明を詳しく説明する。

#### 発明の構成

本発明の特徴は、乳又は加工乳を基質とする培地で、ラクトバチルス・アシドフィルス、或いはラクトバチルス・ユグルティに属する乳酸菌から選ばれた菌株を培養した培養物から得られるホエー画分を有効成分とする胆汁酸分泌促進剤にある。

体的に説明する。

#### 実施例

##### 乳酸菌スターターの調製：

脱脂乳を24ml容の試験管に分注し、滅菌した後、各乳酸菌株を接種し、37℃、24時間培養して調製した。保存は4℃の冷蔵庫で行つた。

なお、本発明で用いた乳酸菌の内、次の菌株は工業技術院微生物工業研究所(微工研)に寄託してある。

ラクトバチルス・アシドフィルス  
SBT2064 (微工研菌寄第9972号)  
ラクトバチルス・アシドフィルス  
SBT2065 (微工研菌寄第9973号)  
ラクトバチルス・ユグルティ  
SBT2156 (微工研菌寄第3574号)  
ラクトバチルス・ユグルティ  
SBT2184 (微工研菌寄第9974号)  
ラクトバチルス・ユグルティ  
SBT2187 (微工研菌寄第9975号)

##### 培養物ホエー画分の調製：

市販の脱脂粉乳を12%(W/V)濃度となるように溶解した後、0.5%(W/V)酵母エキスを添加し24ml

容の試験管に15ml分注して121℃、15分間オートクレーブで滅菌した後、上記方法で調製した各乳酸菌スターターを2%接種、37℃、20時間静置培養した。培養終了後、培養物15mlを遠心管に分取し、3,000rpm、10分間、遠心分離を行い、培養上清を得た。この上清を1N NaOHでpH 7.0に調整し、生じた沈澱物を再度遠心分離して各培養物当り8～9mlのホエー画分を得た。

このようにして得られたホエー画分を胆汁酸分泌活性測定試験に供した。

#### 胆汁酸分泌活性測定試験：

SD系雄ラット(5～6週令、体重150～200g)から、コラゲナーゼ灌流法により、肝実質細胞を分離し、この細胞を10%子牛血清(Myclone Laboratories Co. 製)、10μg/mlインシュリン(Sigma社製)、10<sup>-5</sup>Mデキサメサゾン(Sigma社製)、100 U/mlペニシリンG(明治製薬社製)、100μg/ml硫酸ストレプトマイシン(明治製薬社製)を含むウィリアムス-B培地(日水製薬社製)で希釈して、

1×10<sup>5</sup> cells/0.2ml/cdの密度で、直径35mmのカルチャー・ディッシュ(コニング社製)に2ml接種し、37℃のCO<sub>2</sub>インキュベーター中で20時間培養した。

その後、この培地をEagles MEM(日水製薬社製：10%牛血清、10<sup>-5</sup>Mデキサメサゾン、10μg/mlインシュリン含有)2mlに交換し、上記で調製した培養物ホエー0.1mlを添加して、更に3日間培養した。この培養期間中は毎日培地を交換し、最終的にその培地中の胆汁酸量をエンザバイル・2キット(第一化学薬品社製)で測定した。

胆汁酸分泌活性の程度は、培地中の蛋白量に対する胆汁酸量で、次のように示した。

～20.0 nmol/mg protein	—
20.0～30.0 nmol/mg protein	±
30.0～40.0 nmol/mg protein	+
40.0～50.0 nmol/mg protein	++
50.0～	+++

結果は表1に示した通りで、ラクトバチルス・アシドフィルス、或いはラクトバチルス・ユグルティに属する乳酸菌を用いて培養した培養物のホエー画分に胆汁酸分泌促進作用が見られた。

表1

菌株名	胆汁酸量	活性
	nmol/mg	
ラクトバチルス・アシドフィルス		
SBT 2064	48.0	++
SBT 2065	42.4	++
ラクトバチルス・ブルガリクス		
SBT 0037	26.5	±
ラクトバチルス・ゲイ		
SBT 2284	24.6	±
ラクトバチルス・ヘルベティクス		
SBT 2012	27.0	±
ラクトバチルス・エグゼンティ		
SBT 2156	47.7	++
SBT 2184	56.3	+++
SBT 2187	54.8	+++
ビフィドバクテリウム・アブレンシヤス		
SBT 2725	27.4	±
ビフィドバクテリウム・ビフィダム		
SBT 2752	26.5	±
ビフィドバクテリウム・プレベ		
SBT 2808	18.9	—
ビフィドバクテリウム・ロンギ		
SBT 2920	24.9	±
ストレプトコッカス・クレモリス		
SBT 1307	20.2	±
ストレプトコッカス・フェカリス		
SBT 1116	13.6	—
ストレプトコッカス・ラクティス		
ATCC E11454	16.8	—
ストレプトコッカス・ニューマン		
SBT 1452	18.3	—
ストレプトコッカス・サーモフィルス		
SBT 1025	18.8	—

なお、同様にして、通常入手可能なチーズ・ホエー及び各社ヨーグルト・ホエーの胆汁酸分泌活性を測定したが、表2に示した通り、胆汁酸分泌促進作用は見られなかった。

飲料及び食品素材となり得る。

表2

菌株名	胆汁酸量	活性
	nmol/mg	
チーズ・ホエー	20.9	±
森永ビヒダス・ヨーグルト・ホエー	23.9	±
明治ブルガリア・ヨーグルト・ホエー	26.5	±
雪印ラクトレ・ヨーグルト・ホエー	26.9	±

出願人 雪印乳業株式会社

代理人 宮 田 広 豊

#### 発明の効果

以上述べたように、本発明により生産されたホエー画分を摂取することにより、肝細胞での胆汁酸分泌が促進され、したがって、コレステロール値の低減が期待されると共に、乳の持つ良質な蛋白質、特にホエー中に高濃度で含まれるラクトアルブミンを摂取することにより、メチオニンやシステチンの供給が可能となるので、栄養上も貴重な